

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente **No. NC2022/0004391**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“DERIVADOS DE 5-OXA-2-AZAESPIRO[3.4]OCTANO COMO AGONISTAS DE M4”**.

Solicitante: **NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 13382** notificado electrónicamente el 20 de agosto de 2025 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad de las Reivindicaciones y soporte de la descripción

Con respecto a las reivindicaciones, el Examinador señala lo siguiente:

- Esta oficina informa que las reivindicaciones 1, 13 y 14 no son concisas, ya que las definiciones de los radicales R3 , R4 , R6 y R7 comprenden un número muy extenso de alternativas, así como sus posibles sustituyentes, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Particularmente, se observa que:
 - En R3 , las alternativas incluyen grupos alquilo C1-3, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y -OR4 , con sustituyentes adicionales de diversa naturaleza, lo que genera un espectro prácticamente ilimitado de opciones.
 - En R4 y R6 , las definiciones comprenden numerosas posibilidades (incluyendo distintos tipos de halógenos, cadenas alquílicas con sustituyentes variados, heterociclos y arilos) sin limitar el tipo y posición de los sustituyentes, ni el número o tipo de heteroátomos en los anillos.
 - En R7 se recurre a un término amplio como “heteroarilo” sin especificar los heteroátomos que los conforman ni el número de estos dentro del anillo, lo

que dificulta determinar con precisión el alcance de la protección solicitada.

- En consecuencia, la amplitud de las definiciones de los radicales contempla un sinnúmero de opciones que no se encuentran sustentadas en la descripción. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.
- Esta Oficina informa que, la reivindicación 16 no es concisa, porque se observa que dicha reivindicación esta formalmente redactada como independiente, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del de la reivindicación 1, y no introducen una categoría diferente de invención frente a la reivindicación principal. Por tanto, se sugiere replantear la reivindicación 16 como una reivindicación dependiente de la reivindicación 1 o, reclamar únicamente las características preferentes del grupo inventivo de la reivindicación 1, en reivindicaciones dependientes de esta.
- Esta oficina informa que, la reivindicación 16 no es clara porque presenta de manera repetitiva los nombres de múltiples compuestos, a modo de ejemplo se cita el siguiente fragmento de la reivindicación: 2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol; 2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol; 2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol; 2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;
- Como se puede observar se presentan 4 compuestos, pero en realidad sólo hay dos compuestos diferentes, esta situación se presenta con múltiples compuestos. Se sugiere eliminar los compuestos repetidos, con el fin de dar claridad a la reivindicación.
- Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que las reivindicaciones 2, 3 y 16 a 21 hacen referencia a compuestos en forma de "estereoisómeros" o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, mientras que la reivindicación 1, de la cual dependen o a la que hacen referencia, no contempla expresamente la protección de dichos

estereoisómeros. Esta falta de coherencia entre las reivindicaciones impide establecer con precisión el alcance de la protección solicitada y genera ambigüedad sobre si los estereoisómeros forman parte del objeto reivindicado desde la reivindicación independiente. Por lo tanto, se sugiere ajustar la redacción de la reivindicación 1 para incluir explícitamente la protección a los estereoisómeros, o bien, modificar las reivindicaciones dependientes 2, 3 y 16 a 21 de forma que guarden correspondencia técnica y jurídica con la reivindicación de la cual dependen.

Con respecto a la descripción, el Examinador señala que la materia de invención recitada en las reivindicaciones de la presente solicitud de patente no se encuentra soportada en la descripción por las siguientes razones:

- Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo así lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Particularmente, si bien se reivindican múltiples compuestos definidos por la Fórmula (I) y sus derivados, con sustituyentes R3 , R4 , R6 y R7 que contemplan un número muy amplio de alternativas, la descripción únicamente ejemplifica y caracteriza experimentalmente un número limitado de estos compuestos. No se presenta evidencia que sustente que las variaciones estructurales ampliamente definidas, especialmente en grupos como R3 , R4 , R6 y R7 , mantengan una actividad biológica comparable, en este caso como agonistas selectivos del receptor muscarínico M4. En el campo de los compuestos farmacéuticos, cambios en la naturaleza o posición de sustituyentes pueden afectar de manera significativa la afinidad y selectividad sobre el receptor objetivo, por lo que no es posible asumir que todos los derivados propuestos conserven el mismo perfil de actividad sin evidencia que lo respalde.

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

En general, se han limitado las definiciones de los sustituyentes de la Fórmula (I), se han eliminado las anteriores reivindicaciones 10-15 y se han reenumerado las restantes reivindicaciones. Adicionalmente se pone de presente lo siguiente:

1.1. Con respecto a las reivindicaciones 1, 13 y 14

El Examinador alega que la amplitud actual de las definiciones de R³, R⁴, R⁶ y R⁷ no tiene sustento en los compuestos ejemplificados. Con el único fin de avanzar en la tramitación de la presente solicitud, estas variables se han adaptado para que se ajusten mejor a los compuestos ejemplificados. En vista de estas enmiendas, respetuosamente se solicita que se retire la objeción formulada al respecto.

1.2. Con respecto a la anterior reivindicación 16 (ahora reivindicación 10)

En el Oficio que se contesta el Examinador solicitó que se modifique la anterior reivindicación 16 para que dependa de la reivindicación 1. La anterior reivindicación 16 también fue objetada alegando falta de claridad, porque presenta de manera repetitiva los nombres de múltiples compuestos. Con el único fin de avanzar en la tramitación de la presente solicitud, se ha modificado la reivindicación 16 (ahora reivindicación 10) para que dependa de la reivindicación 1 y se han eliminado todos los casos de compuestos duplicados. En consecuencia, respetuosamente se solicita que se retire la objeción formulada al respecto.

1.3. Con respecto a las reivindicaciones 2, 3 y 16-21

El Examinador alega que las reivindicaciones anteriores 2, 3 y 16-21 se refieren a compuestos en forma de "estereoisómeros", lo cual es incoherente con el texto de la reivindicación 1 (que no contempla expresamente la protección de dichos estereoisómeros). Con el único fin de avanzar en la tramitación de la presente solicitud, se ha modificado la reivindicación 1 para que diga "o estereoisómero del mismo". En vista de esta enmienda, respetuosamente se solicita que se retire la objeción formulada al respecto.

En vista de las modificaciones y argumentos presentados, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones cumplen con los requisitos establecidos en los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

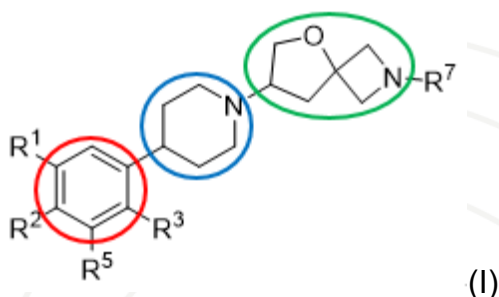
2. Nivel Inventivo

El Examinador concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de los documentos WO2019183636 (D1) y WO2016147011 (D2).

A este respecto, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

Las reivindicaciones de la presente solicitud

La reivindicación 1 de la presente solicitud está dirigida a un compuesto de Fórmula (I):



en donde R¹, R² y R⁵ son cada uno halógeno o hidrógeno;

R³ está seleccionado a partir de una lista de grupos cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo específicos, o

-OR⁴, donde R⁴ también está seleccionado a partir de una lista de grupos específicos; y

R⁷ está seleccionado a partir del grupo que consiste en:

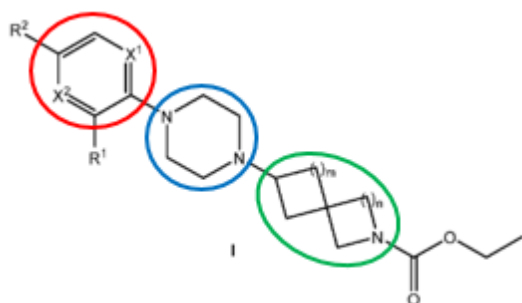
, y

La Formula (I) de las reivindicaciones de la presente solicitud requiere un grupo fenilo (mostrado en el círculo rojo arriba) unido a un anillo de piperidina (mostrado en el círculo azul arriba), que está unido a un grupo espirocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno (mostrado en el círculo verde) que está sustituido con un grupo heteroarilo (R⁷) en el átomo de nitrógeno del grupo espirocíclico 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano.

Las Referencias Citadas

1. D1 (WO 2019/183636)

D1 enseña un compuesto de fórmula (I):

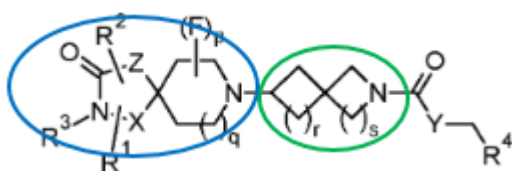


Fórmula (I) de D1

en donde X^1 o X^2 es N. Como se muestra arriba, los compuestos de D1 requieren una piridina (mostrada en el círculo rojo arriba), una piperazina (mostrada en el círculo azul arriba) y un grupo espirocíclico que contiene nitrógeno sustituido con un éster etílico en el átomo de nitrógeno del grupo espirocíclico. Por lo tanto, para llegar a los compuestos actualmente reivindicados, un experto en la materia tendría que hacer al menos cuatro modificaciones: 1) reemplazar el anillo de piridina en los compuestos de D1 con un grupo fenilo; 2) reemplazar el anillo de piperazina en los compuestos de D1 con una piperidina; 3) reemplazar el grupo espirocíclico que contiene nitrógeno en los compuestos de D1 con un grupo espirocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno; y 4) reemplazar el sustituyente éster etílico en el grupo espirocíclico en los compuestos de D1 con un sustituyente heteroarilo (R^7). Dicho de otro modo, un experto en la materia tendría que realizar al menos una modificación en cada uno de los anillos centrales de los compuestos de D1 y modificar el sustituyente en el extremo N terminal del grupo espirocíclico. D1 no proporciona ninguna enseñanza que guíe o motive a un experto en la materia a realizar todas estas modificaciones, y mucho menos una o dos de ellas. Además, como reconoce el Examinador en la página 3 del Oficio que se contesta, la ciencia farmacéutica es impredecible y “*cambios en la naturaleza o posición de sustituyentes pueden afectar de manera significativa la afinidad y selectividad sobre el receptor objetivo*”. Un experto en la materia no habría esperado que un compuesto con cuatro modificaciones mantuviera su actividad y/o selectividad.

2. D2 (WO 2016/147011)

D2 no remedia estas deficiencias. D2 enseña compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I) de D2

en donde X es C o N, Z es CH₂, N, O, o S, e Y es N, O, S, o C. Como se muestra arriba, los compuestos de D2 requieren un grupo 5,6-espirocíclico que contiene múltiples heteroátomos y que está sustituido con un resto carbonilo (mostrado en el círculo azul arriba) conectado a un grupo espirocíclico que contiene nitrógeno sustituido con un grupo C(O)-Y-CH₂-R⁴. Por lo tanto, para llegar a los compuestos actualmente reivindicados, un experto en la materia tendría que hacer al menos tres modificaciones: 1) reemplazar el grupo 5,6-espirocíclico que contiene de 2 a 4 heteroátomos en los compuestos de D2 (mostrado en el círculo azul) con un anillo de fenilo unido a un anillo de piperidina; 2) reemplazar el grupo espirocíclico que contiene nitrógeno en los compuestos de D2 (mostrado en el círculo verde arriba) con el grupo espirocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno; y 3) reemplazar el sustituyente -C(O)-Y-CH₂-R⁴ del grupo espirocíclico que contiene nitrógeno por un grupo heteroarilo (R⁷). El documento D2 no proporciona enseñanza alguna que guíe o motive a un experto en la materia a realizar todos estos cambios, mucho menos uno o dos. Además, como se describió anteriormente, la ciencia farmacéutica es impredecible y *“cambios en la naturaleza o posición de sustituyentes pueden afectar de manera significativa la afinidad y selectividad sobre el receptor objetivo”*. Dado este hecho, incluso si un experto en la materia considerara todas estas modificaciones, lo cual el Solicitante cuestiona, no habría esperado que un compuesto con estas tres modificaciones mantuviera su actividad y/o selectividad.

Con respecto a lo que alega el Examinador de que D2 enseña que 1) el anillo central de piperazina de D1 podría ser reemplazado por un anillo de piperidina y 2) que el átomo de nitrógeno del grupo espirocíclico puede estar sustituido con un grupo cicloalquenilo de 3 a 6 miembros (R⁴), ambas afirmaciones son inexactas. En primer lugar, la afirmación de que el anillo central de piperazina de D1 podría ser reemplazado por un anillo de piperidina en vista de D2 requiere una extrapolación significativa dado que el anillo de piperazina en D1 corresponde al grupo 5,6-espirocíclico en el compuesto de D2 (mostrado en el círculo azul arriba). Aunque el grupo 5,6-espirocíclico en los compuestos de D2 puede contener un anillo de piperidina, también es espirocíclico con otro anillo que contiene 1-3 heteroátomos y está sustituido con un grupo carbonilo. Contrariamente a la afirmación del Examinador, un experto en la materia no esperaría que este grupo pudiera simplemente reemplazarse por un anillo de piperidina en vista de D2. Con respecto a la afirmación de que D2 enseña que el átomo de nitrógeno del grupo espirocíclico (mostrado en el círculo verde arriba) podría estar sustituido con un grupo cicloalquenilo de 3 a 6 miembros, esta afirmación es simplemente incorrecta. D2

requiere un grupo $C(O)-Y-CH_2-R^4$ unido al átomo de nitrógeno del grupo espirocíclico (mostrado en el círculo verde arriba), mientras que la presente solicitud requiere un grupo heteroarilo (R^7) en esta posición. D2 no proporciona ninguna enseñanza ni motivación para que un experto en la materia realice esta modificación.

En resumen, tanto D1 como D2 no proporcionan enseñanza alguna que pueda llevar a un experto en la materia a modificar los compuestos de D1 o D2 para llegar a los compuestos actualmente reivindicados.

Por consiguiente, el Solicitante considera que las presentes reivindicaciones tienen actividad inventiva respecto de D1 y D2, cada una de ellas por separado o en combinación.

Por al menos los motivos anteriores, la invención reivindicada presenta actividad inventiva por sobre el arte previo.

En vista de las enmiendas realizadas y de lo anteriormente expuesto, se salvan las objeciones formuladas en el Oficio que se contesta.

3. Conclusión

En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770
P5758/mgm



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0004391
Recibo: 25-215352
Fecha: 22/12/2025

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 1206524
CUS: 2029750101

Patente PCT

DERIVADOS DE 5-OXA-2?AZAESPIRO[3.4]OCTANO COMO AGONISTAS DE M4

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400